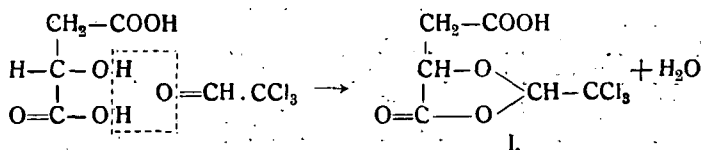


Institut für Organ.- und Pharmazeut.-Chem. der K. Ung.
Horthy Miklós Universität in Szeged.
Direktor: Prof. V. Bruckner.

Über das Äpfelsäurechloralid.

Von Elemér Vinkler und Emil Börcsök.

Zum Aufbau gewisser schwefel- und stickstoffhaltiger, kondensierter Heterocyklen, über die in einer späteren Mitteilung berichtet werden soll, schienen uns solche Äpfelsäureabkömmlinge geeignet, in denen die alkoholische Gruppe und die ihr benachbarte Carboxylgruppe blockiert ist. Zur Darstellung solcher Äpfelsäurederivate dachten wir das bereits von *Wallach*¹ dargestellte Äpfelsäure-chloralid (I) mit Erfolg heranziehen zu können. Die genannte Verbindung (I) ist aus Äpfelsäure und freiem Chloral leicht zu gewinnen, wenn man diese Komponenten bei höherer Temperatur im Schiessrohr aufeinander einwirken lässt:



Die Reaktion ist nicht auf Äpfelsäure beschränkt, sondern sie lässt sich mit jeder α -Oxysäure durchführen, wobei immer ein sogenannter Chloralidring entsteht, der mit einer Trichloräthyliden-äther-ester-gruppe gekennzeichnet ist.

Wallach arbeitete mit aktiver *l*-Äpfelsäure und konnte mit seinem Verfahren (siehe oben) nur mässige Ausbeuten erreichen. Viel bessere Ausbeuten erreichte später *Yorston*² durch eine wesentliche Abänderung der Arbeitsweise, die dadurch gekennzeichnet ist, dass man Chloralhydrat und Äpfelsäure bei 30° mit konz. Schwefelsäure behandelt. Dieselbe Methode wurde dann auch von *Shah* und *Alimchandani*³ zur Darstellung des *dl*-Äpfelsäurechloralids herangezogen und führte in diesem Falle zu einer 90%-igen Ausbeute. Unsere

Untersuchungen wurden mit *dl*-Äpfelsäure-chloralid durchgeführt, das wir nach den Angaben letztgenannter Forscher darstellten.

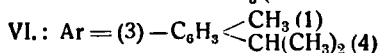
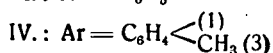
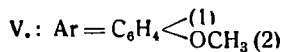
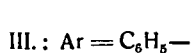
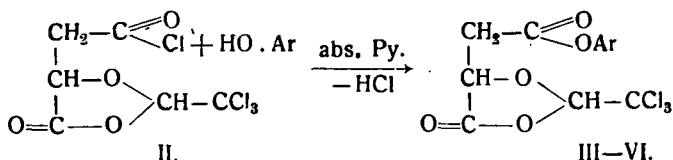
Wir setzten uns das Ziel, die frei gebliebene Carboxylgruppe des Chloralids so abzuändern, dass der Chloralidring unverändert bleibe. Wenn es nun gelänge auf diese Weise Ringsysteme an Stelle des Carboxyl-hydroxyls einzuführen und hierauf den Chloralidring hydrolytisch zu sprengen, so würde durch Einwirkung entsprechender Kondensationsmittel die Entstehung kondensierter Ringsysteme ihren Lauf nehmen.

Als geeignete Ausgangssubstanz zur Darstellung von an der Carboxylgruppe derivierten *dl*-Äpfelsäure-chloraliden erwies sich das Säurechlorid. Das rohe *l*-Äpfelsäurechloralid-chlorid ist schon von *Wallach*⁴ mittels Phosphorpentachlorid dargestellt worden. Ein so gewonnenes, unreines Praeparat wurde später von *Meldrum* und *Bhatt*⁵ zur Darstellung des *l*-Äpfelsäurechloralid-aethylesters herangezogen. Das *dl*-Äpfelsäure-chloralid-chlorid wurde bisher weder in reinem, noch in rohem Zustand dargestellt. Um diese Verbindung gleich in möglichst reinem Zustand zu gewinnen, haben wir vor allem das *dl*-Äpfelsäure-chloralid mit Thionylchlorid⁶ umzusetzen versucht. Diese Bemühungen schlugen jedoch fehl, da auf diese Weise keine Umsetzung des Chloralids zu erzwingen war. Wir waren also gezwungen zur Umsetzung mittels PCl_5 zu greifen, die in der Tat ohne Schwierigkeit ein Rohprodukt des *dl*-Äpfelsäure-chloralid-chlorids (II.) lieferte. Aus diesem Rohprodukt konnte nun durch Vakuumdestillation in vorzüglicher Ausbeute ein ganz reines Produkt in Form schneeweisser Kristalle gewonnen werden. Die analytische Identifizierung des Chlorids war — wegen seiner Zersetzlichkeit — nur so möglich, dass es in den Methyl- und Aethyl-ester überführt wurde.

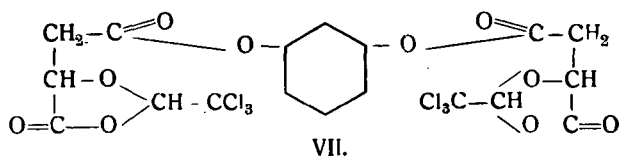
Der Besitz des reinen *dl*-Äpfelsäurechloralid-chlorids bot uns die Möglichkeit die verschiedensten Derivate des Chloralids darzustellen und die Eigenschaften, weiterhin Umsetzungsmöglichkeit dieser Verbindungen weitgehend zu studieren. Wir haben das Chlorid zum Aufbau drei verschiedener Verbindungstypen herangezogen, und zwar: *a*) Arylester (durch Acylierung von Phenolen), *b*) Säureamidé (durch

Acylierung von Aminen), c) Ketone (durch Acylierung aromatischer Kohlenwasserstoffe nach *Friedel-Crafts*).

a) Zur Darstellung der Arylester wurden zwei verschiedene Wege eingeschlagen. Einerseits wurden Phenole in aetherischer Lösung in Gegenwart von Pyridin mit dem Chloralidchlorid acyliert, anderseits Na-Thiophenolate unter Feuchtigkeitsausschluss mit dem Säurechlorid umgesetzt. Der erste Reaktionsweg:

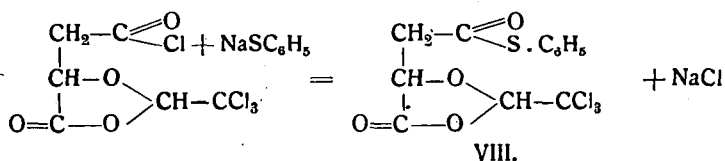


führte zum Phenyl- (III), m-Kresyl- (IV), Guajacyl- (V) und Thymylester (VI) des *dl*-Äpfelsäure-chloralids. Auf diese Weise konnte auch Resorcin acyliert werden, wobei immer das bisacylierte Produkt (VII) entstand, und zwar auch dann, wenn Resorcin in grossem Überschuss anwesend war.

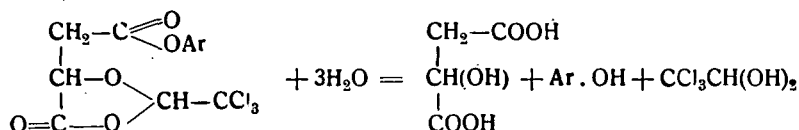


Die isologen Thiolester (z. B. VIII.) liessen sich mit der Pyridinmethode nicht darstellen. Wir können mit Recht annehmen, dass die eigentliche Bildung der Thiolester nicht ausbleibt, nur können sie aus dem Reaktionsgemisch — infolge ihrer leichten Verseifbarkeit — nicht isoliert werden. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches der Pyridinmethode wird nämlich ein erheblicher Teil des Thiolesters wiederum verseift. Diese Schwierigkeit konnte durch den zweiten Reaktionsweg behoben werden, da bei dieser Methode die Behandlung des

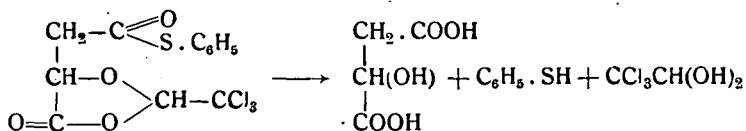
Reaktionsgemisches mit verdünnter Säure bzw. Lauge fällt:



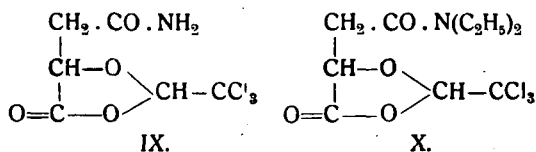
Die oben dargestellten Ester sind gut krystallisierende Verbindungen. Die auffallendste Eigenschaft dieser Körper ist ihre leichte Verseifbarkeit, die durch Einwirkung von verdünnten Säuren oder Laugen folgend verläuft:



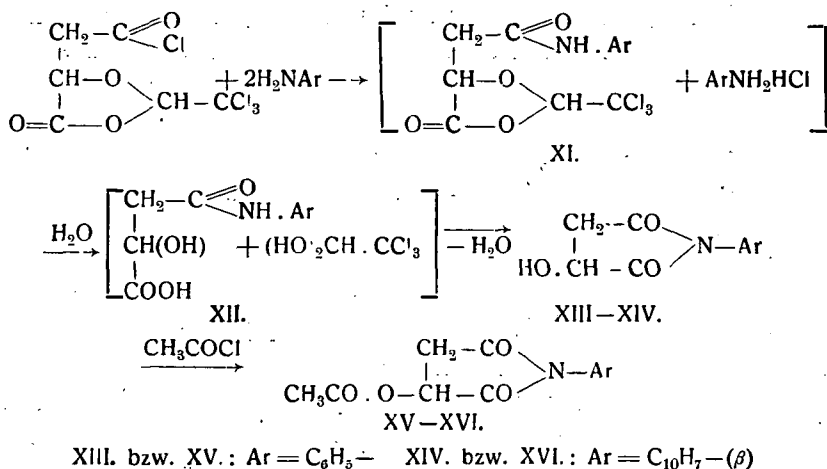
Die isologen Thiolester sind noch empfindlicher, da ihre Hydrolyse schon durch Einwirkung siedenden Wassers stattfindet:



b) Um Säureamide zu gewinnen, wurde das Säurechlorid mit Ammoniak, weiterhin Diaethylamin, Anilin und β -Naphthylamin umgesetzt. Es wurde nun gefunden, dass nur die zwei erstgenannten Komponenten Verbindungen vom Typ des Äpfelsäurechloralidamids (Amid IX und Diaethylamid X) lieferten. Beide Verbindungen entstehen äusserst leicht, ohne nennenswerte Verharzung; ihr Chloralidring lässt sich schon durch Kochen mit Wasser verseifen.



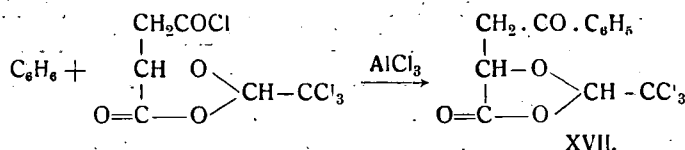
Während nun in den unter *a*) behandelten Verbindungen vom Estertyp die Aethyl- bzw. Arylreste auf die Stabilität des Chloralidringes keinen nennenswerten Einfluss haben, liegen die Verhältnisse in der Reihe der Amide ganz anders, da von einer verhältnismässig genügender Stabilität des Chloralidringes nur beim einfachen Amid und dessen N-Alkylabkömmlingen (z. B. Diaethylamid) gesprochen werden kann. Versucht man nämlich N-Arylderivate des Säureamids darzustellen, so kommt der „negativierende“ Einfluss der Arylreste (z. B. Phenyl-, β -Naphtyl-) zur Geltung. Demzufolge waren die erwarteten Chloralide diesen Typs (XI) nicht zu fassen, sondern sie fielen — wahrscheinlich bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches — einer hydrolytischen Spaltung anheim. Als Endprodukt erschien das *dl*-Malanil (XIII), bzw. *dl*-Malnaphtyl (XIV), Verbindungen, die vermutlicherweise aus dem bei der Hydrolyse primär entstandenen Äpfelsäure-N-arylhambamid (XII) hervorgegangen sind:



Beide Verbindungen haben wir auch durch ihre Acetyllderivate (XV u. XVI) charakterisiert. *l*-Malanil wurde von *Giustiniani*⁷ aus *l*-Äpfelsäure-halbanilid, *l*-Malnaphtyl von *Bischoff* und *Nastvogel*⁸ aus *l*-Äpfelsäure und β -Naphtylamin bereits dargestellt, doch konnten auf diese Weise die Substanzen nur als Nebenprodukte gewonnen werden, da die Umsetzung in mehrere Richtungen verlief. Dem gegenüber waren

die Verbindungen, die übrigens recht geeignete Ausgangskörper zur Herstellung stickstoffhaltiger Heterocyclen darstellen, nach unserer Methode in ziemlich guter Ausbeute fassbar.

c) Es gelang nach der bekannten *Friedel-Crafts*-Reaktion bei Gegenwart von sublimiertem Aluminiumchlorid Benzol mit dem reinen Säurechlorid zu acylieren. Es resultiert das racemische β -Benzoyl- α -dl-milchsäure-chloralid (XVII.)



Über die Verwendung einiger dl-Äpfelsäure-chloralid-derivate zur Synthese kondensierter Heterocyklen soll später an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

dl-Äpfelsäure-chloralid-chlorid (II.) 52,7 g ($\frac{1}{5}$ Mol) trockenem, schwefelsäurefreiem *dl*-Äpfelsäure-chloralids wurden mit 42 g PCl_5 in einem Claisen-Schwertkolben durch Schütteln vermischt, das Ansatzrohr mit einem CaCl_2 -Rohr verschlossen und das Gemisch in ein Glycerinbad getaucht, welches allmählich auf $70-80^\circ$ erwärmt wurde. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Erwärmen wurde das Ansatzrohr mit der Wasserstrahlpumpe verbunden, das entstandene POCl_3 abdestilliert und nachher aus dem Schwert entfernt. Nach sorgfältiger Reinigung des Schwertes wurde das Säurechlorid mit freier Flamme im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Es ging als wasserhelle Flüssigkeit bei 22 mm bei 124° über und erstarrte sofort zu einer schneeweissen Krystallmasse. Ausbeute 45 g, = 80% d. Th. Die Substanz ist in Aether und Benzol leicht löslich. Durch Wasser wird sie rasch zur freien Säure zersetzt. An der Luft zersetzt sie sich allmählich, weshalb ihre Identifizierung über den aus ihr leicht gewinnbaren Methyl- bzw. Aethylester erfolgte (s. unten).

dl-Äpfelsäure-chloralid-methylester. Man kochte eine Lösung von 2.8 g Säurechlorid (II) in 6 ccm abs. Methanol 5 Mi-

nuten lang und goss sie danach unter starkem Rühren in Eiswasser. Die so erhaltenen farblosen Krystalle wurden aus Alkohol umgelöst. Farblose Prismen. Schmp. 72—73°. Ausbeute fast quantitativ.

4,964 mg Subst.: 5,502 mg CO₂, 1,200 mg H₂O.
 $C_7H_7O_5Cl_3$ Ber. C 30.28% H 2.54%
 Gef. C 30.23% H 2.70%

dl-Äpfelsäure-chloralid-aethylester. Wurde aus 2.8 g Säurechlorid (II) und 6 ccm abs. Aethanol — wie beim Methyl-ester beschrieben — gewonnen. Aus Ligroin farblose Nadeln, Schmp. nach zweimaligem Umlösen 76—77°.

4.706 mg Subst.: 5.737 mg CO₂, 1.432 mg H₂O
 $C_8H_9O_5Cl_3$ Ber. C 32.94%, H 3.11%
 Gef. C 33.22%, H 3.45%

dl-Äpfelsäure-chloralid-phenylester (III). Eine Lösung von 2.8 g Säurechlorid (II) in 15 ccm abs. Aether wurde unter Eiskühlung allmählich mit einer Lösung von 1 g Phenol in 6 ccm wasserfreiem Pyridin versetzt. Man liess das rotbraune, mit Pyridinchlorhydrat Krystallen durchsetzte Reaktionsgemisch über Nacht stehen, versetzte es danach mit Wasser, wusch die aetherische Lösung mit verdünnter Natronlauge und schliesslich mit Wasser. Die mittels Calciumchlorid getrocknete Lösung hinterliess nach Abtreiben des Aethers eine gelbliche Krystallmasse, die aus Alkohol umgelöst werden konnte. Farblose Prismen. Schmp. 126°.

4.496 mg Subst.: 6.940 mg CO₂, 0.995 mg H₂O
 $C_{12}H_9O_5Cl_3$ Ber. C 42.42%, H 2.67%
 Gef. C 42.12% H 2.47%

dl-Äpfelsäure-chloralid-m-kresylester (IV). wurde nach der beim Phenylester (III) beschriebenen Methode gewonnen. Ansatz: 2.9 g Säurechlorid, 15 ccm abs. Aether, 1.1 g m-Kresol und 6 ccm abs. Pyridin. Das Rohprodukt wurde aus Alkohol umgelöst. Schmp. 103°.

2.608 mg Subst.: 4.229 mg CO₂, 0.716 mg H₂O
 $C_{13}H_{11}O_5Cl_3$ Ber. C 44.13%, H 3.14%
 Gef. C 44.20%, H 3.07%

dl-Äpfelsäure-chloralid-guajacylester (V.) wurde nach der beim Phenylester (III) beschriebenen Methode gewonnen.

Ansatz: 2.8 g Säurechlorid, 15 ccm abs. Aether, 1.24 g Guajacol und 6 ccm abs. Pyridin. Das Rohprodukt wurde aus Alkohol umgelöst. Schmp. 76—77°.

4.835 mg Subst.: 7.448 mg CO₂, 1.376 mg H₂O

C₁₃H₁₁O₆Cl₃ Ber. C 42.22%, H 3.00%

Gef. C 42.04%, H 3.19%

dl-Äpfelsäure-chloralid-thymylester (VI.) Eine Lösung von 5.6 g Säurechlorid in 20 ccm abs. Aether wurde unter starker Aussenkühlung (Kältegemisch) in sehr kleinen Anteilen mit einer eiskalten Lösung von 3 g Thymol in 10 ccm abs. Aether + 10 ccm abs. Pyridin versetzt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde nach 1 stündigem Stehen üblicherweise verarbeitet. Als Rohprodukt wurde ein dunkelbraunes Öl gewonnen, das nach 12 stündigem Stehen im Kältegemisch erstarrte. Es wurde in wenig heissem Alkohol aufgenommen, die Lösung mit Tierkohle behandelt und filtriert; aus dem Filtrat schied sich die Substanz anfangs ölig ab, erstarrte jedoch nach dem Reiben mit einem Glasstabe. Zur Analyse wurde die Substanz noch sechsmal aus Alkohol umgelöst. Schmp. 107—108°.

3.062 mg Subst.: 5.432 mg CO₂, 1.155 mg H₂O

C₁₈H₁₇O₅Cl₃ Ber. C 48.56%, H 4.33%

Gef. C 48.41%, H 4.22%

Bis-(*dl*-äpfelsäure-chloralid)-resorcylester (VII.) wurde nach der beim Phenylester (III.) beschriebenen Methode dargestellt. Ansatz: 5.6 g Säurechlorid, 20 ccm abs. Aether, 1.1 g Resorcin und 6 ccm Pyridin. Zur Analyse wurde das Rohprodukt aus Alkohol dreimal umgelöst. Schmp. 124—125°.

5.028 mg Subst.: 6.608 mg CO₂, 0.855 mg H₂O

C₁₈H₁₂O₁₀Cl₆ Ber. C 35.96%, H 2.01%

Gef. C 35.86%, H 1.90%

dl-Äpfelsäure-chloralid-thiol-phenylester (VIII.) Eine Lösung von 1.1 Thiophenol in 5 ccm abs. Benzol wurde mit 0.23 g fein verteiltem Natrium versetzt und längere Zeit gekocht. (Fein verteiltes Natrium wurde gewonnen, indem man das Natrium unter abs. Xylol schmolz, das Gemisch kräftig durchschüttelte und nach Abgiessen des Xylols das Natrium mit abs. Aether wusch). Durch Einwirkung des Natriums auf Thio-

phenol entstand fein verteiltes Na-thiophenolat, das in benzolischer Suspension mit einer Lösung von 2.8 g Säurechlorid (II) in 5 ccm abs. Benzol unter Eiskühlung umgesetzt wurde. Nachdem die heftige Reaktion beendet war, wurde das Gemisch noch kurz erwärmt und nach dem Abkühlen das ausgeschiedene Kochsalz abfiltriert. Durch Einengen des Filtrates bei Unterdruck blieb ein rotbraunes Öl zurück; es wurde in Aether aufgenommen und die Lösung in offener Schale sich selbst überlassen. Nach dem Verdunsten des Aethers blieb eine rotbraune Krystallmasse zurück, die aus Alkohol — unter Anwendung von Tierkohle — umgelöst werden konnte. Zur Analyse wurde das Rohprodukt insgesamt viermal umgelöst. Schmp. 133—136°. Die Substanz enthält Schwefel und Chlor (qualitative Prüfung).

4.250 mg Subst.: 6.268 mg CO₂, 1.040 mg H₂O

C₁₂H₉O₄SCl₃ Ber. C 40.56%, H 2.56%
 Gef. C 40.22% H 2.73%

dl-Äpfelsäure-chloralid-amid (IX.) Eine Lösung von 2.8 g Säurechlorid (II) in 10 ccm abs. Aether wurde in kleinen Anteilen zu 25 ccm einer gesättigten abs. aetherischen Ammoniaklösung gegeben. Nach einigem Stehen wurde das — ausgeschiedenes Ammoniumchlorid enthaltende — Gemisch im Scheidetrichter mit Wasser wiederholt gewaschen, die wässrigen Auszüge mit Aether ausgeschüttelt und die vereinigten aetherischen Lösungen trockengedampft. Das krystalline, fast farblose Rohprodukt wurde aus wenig Aethanol umgelöst. Farblose Blättchen. Schmp. 164°. Lassaigne-Probe positiv.

3.828 mg Subst.: 3.892 mg CO₂, 0.787 mg H₂O

C₆H₆O₄NC₂Cl₃ Ber. C 27.45%, H 2.31%
 Gef. C 27.74%, H 2.30%

dl-Äpfelsäure-chloralid-diaethylamid (X.) Eine abs. aetherische Lösung von 2.8 g Säurechlorid (II) wurde unter Aussenkühlung portionsweise mit einer Lösung von 1.46 Diaethylamin in 10 ccm abs. Aether versetzt, wobei der Überschuss des Diaethylamins als Chlorhydrat sofort zur Ausscheidung gelangte. Man versetzte das Gemisch mit Wasser und wusch die aetherische Phase zuerst mit verdünnter Salz-

säure, dann mit Wasser. Nach dem Verdunsten des Aethers blieben farblose Krystalle zurück, die aus Aether umgelöst werden konnten. Schmp. 92—93°.

7.278 mg Subst.: 0.292 ccm N₂, 20° C, 744 mm

C₁₀H₁₄O₄N Cl₃. Ber. N 4.39%

N 4.57%

dl-Malanil; N-Phenyl-dl-malimid (XIII.) Man versetzte eine abs. aetherische Lösung von 2.8 g Säurechlorid (II) unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1.87 g frisch destilliertem Anilin in 10 ccm abs. Aether. Nach einigen Stunden wurde der Aether abgedampft, der Rückstand mit Wasser öfter gewaschen und danach aus Alkohol umgelöst. Das Produkt wurde in Vakuum bei 100° über Calciumchlorid getrocknet. Radial zusammengewachsene Nadeln vom Schmp. 184°. Die Substanz ist in Alkohol, Aether und heissem Wasser leicht löslich.

2.308 mg Subst.: 5.320 mg CO₂, 0.946 mg H₂O

4.878 mg Subst.: 0.310 ccm N₂, 20°C, 756 mm.

C₁₀H₉O₃N Ber. C 62.80%, H 4.75%, N 7.34%

Gef. C 62.90%, H 4.59%, N 7.16%

dl-Acetyl-malanil (XV.) 2 g *dl*-Malanil wurden mit 15 ccm Acetylchlorid rückfliessend solange gekocht, bis alles Malanil in Lösung ging (ungefähr 3 Stunden). Man goss die abgekühlte Lösung in stark gerührtes Eiswasser und krystallisierte das ausgeschiedene, farblose Rohprodukt aus Alkohol um. Farblose, glänzende Nadeln vom Schmp. 143—144°.

4.468 mg Subst.: 10.158 mg CO₂, 1.952 mg H₂O

C₁₂H₁₁O₄N Ber. C 61.78%, H 4.76%

Gef. C 62.00%, H 4.91

dl-Mal-N-(β-naphtyl); N-(β-naphtyl)-dl-malimid (XIV.) Eine Lösung von 5.6 Säurechlorid (II) in 20 ccm abs. Aether wurde mit einer Lösung von 5.8 g β-Naphtylamin in 20 ccm abs. Aether unter Eiskühlung vermischt. Die Verarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte nach der beim Malanil (XIII) angegebenen Methode. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 197—198°.

3.820 mg Subst.: 9.706 mg CO₂, 1.632 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₁ O ₃ N	Ber. C 69.68%, H 4.60%
	Gef. C 69.30%, H 4.78%

Acetyl-dl-mal-N-(β-naphtyl) (XVI.) wurde ganz so gewonnen wie das Acetyl-malanil (XV). Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 164°.

4.084 mg Subst.: 10.210 mg CO₂, 1.708 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₃ O ₄ N	Ber. C 67.82%, H 4.62%
	Gef. C 68.18%, H 4.68%

β-Benzoyl-α-dl-milchsäure-chloralid (XVII). Eine Lösung von 5.6 g Säurechlorid in 25 ccm abs. Benzol wurde — unter Feuchtigkeitsausschluss — portionsweise mit 5 g fein zerriebenem subl. Aluminiumchlorid versetzt. Während dessen schüttelte man das Gemisch einigemal gründlich durch. Nach einigem Stehen zersetzte man das Reaktionsprodukt mit Eis und säuerte es mit konz. Salzsäure stark an. Das ausgeschiedene gelbe Reaktionsprodukt wurde in Chloroform aufgelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, nach dem Trocknen bei Unterdruck eingedampft und zur vollständigen Entfernung des Chloroforms im Vakuumexsiccator über Paraffin aufbewahrt. Das so gewonnene Produkt wurde aus Alkohol dreimal umgelöst. Schmp. 149°.

2.686 mg Subst.: 4.410 mg CO₂, 0.764 mg H₂O

C ₁₂ H ₉ O ₄ Cl ₃	Ber. C 44.54%, H 3.10%
	Gef. C 44.80%, H 2.80%

Schrifttum:

1. O. Wallach: Ann. Chem. 193, (1878) 42.
2. F. H. Yorston: Rec. trav. Chim. Pays-Bas 46, (1917) 712.
3. N. M. Shah u. R. L. Alimchandani: Chem. C. II. (1934) 3743.
4. O. Wallach: l. c.
5. A. N. Meldrum u. D. M. Bhatt: Chem. C. I. (1935) 3128.
6. Vgl. z. B. H. Meyer: Monath. Chem. 22, (1901) 109, 415, 777.
7. E. Giustiniani: Gazz. Chim. Ital. 23, I. (1893) 178.
8. C. A. Bischoff u. O. Nastvogel: Ber. Deutsch. Chem. Ges. 23, (1890) 2047.